Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.-W. Löhr

# Vorkommen hämagglutinierender und hämolysierender Substanzen in menschlichen Gewebsextrakten

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Sigrid Vollbrecht, geb. Pagel

aus Buxtehude

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.-W. Löhr

# Vorkommen hämagglutinierender und hämolysierender Substanzen in menschlichen Gewebsextrakten

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

**Sigrid Vollbrecht**, geb. Pagel

aus Buxtehude

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 8. 12. 1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Professor Dr. rer. nat. P. Karlson

Referent: Professor Dr. med. N. Lang

Correferent: Professor Dr. med. R. Siegert

INHALTSVERZEICHNIS


| | Seite |
|---|---|
| Einleitung | 5 |
| Versuchsprogramm | 9 |
| Material und Methode | 10 |
| Eigene Ergebnisse | |
| I. Häufigkeit hämagglutinierender und hämolysierender Eigenschaften von Gewebsextrakten | 15 |
| II. Beziehung zwischen Organzugehörigkeit und Reaktionsweise der Gewebe | 16 |
| III. Agglutinations- und Hämolysefähigkeit von Gewebsextrakten der Blutgruppe A,B,O für A,B und O-Erythrocyten | 17 |
| IV. Vorabsorption der gegen A,B und O-Erythrocyten gerichteten Agglutinine und Hämolysine durch Blutgruppensubstanz A und B | 21 |
| V. Hitzeinaktivierung der Agglutinine und Hämolysine | 26 |
| VI. Stärke der Agglutinationen | 28 |
| VII. Eiweißgehalt der Gewebsextrakte | 32 |
| VIII. Veränderung der Reaktionsfähigkeit von Gewebsextrakten durch Zusatz von Rinderalbumin | 36 |
| Diskussion | 43 |
| Zusammenfassung | 46 |
| Literaturangabe | 48 |

## EINLEITUNG

Extrakte aus tierischen oder menschlichen Geweben zeigen unterschiedliche Reaktionsmöglichkeiten gegenüber Erythrocyten: Hämagglutination oder Hämolyse. Beides wurde häufig gemeinsam beobachtet, ohne daß jedoch die bisherigen Arbeiten eine Beziehung zwischen Hämagglutination und Hämolyse erkennen ließen.
Deshalb möchten wir die bisherigen Kenntnisse über Gewebshämolysine und Gewebsagglutinine getrennt aufführen.

### Hämolysine

Die Ergebnisse verschiedener Autoren über das Vorkommen und das Verhalten der Hämolysine in Gewebsextrakten divergieren häufig oder widersprechen sich. Zum Teil mag sich dieses durch die unterschiedlichen Methoden zur Gewinnung der Extrakte erklären.
Man muß drei Arten von Hämolysinen unterscheiden:

1. Hämolysine in wasserlöslichen Gewebsextrakten
2. Hämolysine in alkohollöslichen Gewebsextrakten
3. Hämolysine in ätherlöslichen Gewebsextrakten.

Die wasserlöslichen Hämolysine werden in Meerschweinchengeweben (27,38,64,65,69), Hundetumoren (67,68) und Hundenormalgeweben (29,67,68), Mäusetumor und -normalgeweben (19,20,21,22, 28,46,47), Affengeweben (36), Rattentumoren (12,13,16) und -normalgeweben (35,45), Kaninchengeweben (35), Ochsengeweben (35,28) sowie in Hamstersarkomen (53,60) beschrieben.
Auch in Extrakten aus menschlichen Geweben wie Rectumkarzinom, Mammakarzinom und Mammasarkom (39,41), Uteruskarzinom (29), leukämischen Leukocyten-Extrakten (42,43), Lungenkarzinom und normalen Lungengeweben (1,2) sowie in Magengeweben (13) finden sich Hämolysine.
Fast alle Autoren untersuchen die wasserlöslichen Lysine auf ihre Spezies-Spezifität und Thermolabilität. Die meisten beschreiben ein spezies-unspezifisches Hämolysin (1,27,28,29, 38,47,69), wobei einige noch betonen, daß auch die Erythro-

cyten des Tieres, von dem das Gewebe gewonnen wurde, hämoly=siert würden (28,67). Andere dagegen berichten, ein spezies-spezifisches Hämolysin gefunden zu haben (13,22,36).
Die Gewebe, die den Untersuchern zur Herstellung der Extrakte dienten, stammten zum Teil von Tieren derselben Art, so daß die widersprüchlichen Resultate nicht allein durch die Bear=beitung von Geweben verschiedener Tierspezies erklärt werden können.
Die Ergebnisse über die Inaktivierbarkeit der Hämolysine durch Erhitzen reichen von der Angabe, daß der Extrakt dazu 45 Min auf 56°C erhitzt werden müsse (22,38), über Zwischentemperatu=ren und Zwischenzeiten (1,2,29,36,47,53) bis zur Angabe, die Hämolysine seien kochbar (13,28).
Einige Autoren versuchen, diese Variabilität der Ergebnisse zu erklären. So meint R.WEIL (67), daß eine Vielzahl von Fak=toren die Hämolyse beeinflusse. Er fand, daß Zugabe von Serum die Hämolyse hemmt.
Das wird von anderen Autoren bestätigt (36,43). Erythrocyten=extrakte dagegen fördern die Hämolyse (67); weiterhin glaubt er, daß die mit den Serumresten im Gewebe verbliebenen Iso=agglutinine zum großen Teil die Hämolyse verursachen. Das Zu=sammenspiel dieser verschiedenen Faktoren bedingt nach R.WEIL die Variabilität der Ergebnisse. Die Hämolysefähigkeit der Tumorgewebsextrakte erklärt R.WEIL durch die in den Nekrosen des Gewebes autolytisch entstandenen Abbauprodukte. Andere Autoren dagegen betonen, daß gerade die nekrotischen Gewebs=anteile kaum Hämolysine enthielten (53,60).
In der letzten Zeit haben die Arbeiten von E.PONDER einige neue Ergebnisse und eine weitere Erklärung für die Schwankungs=breite der Resultate gebracht. E.PONDER (46) stellt wie auch andere Autoren (1) fest, daß die Lysis erst nach einer Latenz=zeit von 12 Stunden beginnt,und daß nach Präinkubation des Gewebsextraktes bei 37°C die Hämolysefähigkeit ansteigt. Im Laufe der Präinkubation tritt gleichzeitig eine pH-Erniedri=gung im Lösungsmittel ein. Die beobachtete Hämolyseaktivität ergibt sich nach PONDER als eine Funktion der Zeit der Prä=inkubation und des pH-Wertes. E.PONDER entwickelt die Theorie, daß das Hämolysin im wasserlöslichen Extrakt als inaktiver

Lysin-Inhibitor-Komplex vorliegen könne, und daß erst bei Präinkubation durch enzymatische Zerstörung des Komplexes das Lysin frei werde. Das Optimum der Lysinproduktion liege bei einem pH über 7,0. Wenn das Lysin gebildet sei, begünstige dagegen ein pH unter 7,0 die Hämolyse selbst.
Bei ihren Versuchen mit wasserlöslichen Gewebsextrakten bemerkten einige Autoren (28,29,43,53), daß die Hämolysine auch mit Alkohol oder Äther extrahiert werden könnten und daß diese Lysine sehr viel aktiver als die wasserlöslichen wären. Andere Autoren, die sich ausschließlich mit alkohol- oder ätherlöslichen Extrakten beschäftigten, beschreiben zwei verschiedene Lysine:

1. Ein alkohollösliches, aber ätherunlösliches Lysin wird im Serum (5) und Plasma (61) des Menschen, in Rattenlungen und menschlichen Geweben (45) sowie in Mäusetumoren und Mäusenormalgeweben (46) gefunden.
2. Ein sowohl alkohol- wie ätherlösliches Lysin kommt im Erythrocytenstroma (33) und Plasma des Menschen (30), in Mäusetumoren und -normalgeweben (49) sowie im Pferdegehirn vor (10,40).

Die klare Trennung der zwei verschiedenen oben genannten Hämolysine erfolgte aber erst durch E.PONDER. Er glaubte, daß die aktiven Lysine aus den wasserlöslichen Lysin-Inhibitor-Komplexen extrahierbar wären: aus dem einen Lysin-Inhibitor-Komplex könne mit Alkohol oder Äther ein seifenähnlicher Stoff herausgelöst werden; aus einem zweiten Komplex sei nur mit Alkohol eine Lysolecithin-ähnliche Substanz extrahierbar. Bei dem erstgenannten Hämolysin soll es sich auch nach anderen Autoren um die Cis-octa-dec-enoic-11-Säure oder ihre Salze handeln (10,40,46).
E.PONDER konnte in Alkohol- und Äther-Extrakten zwei lytische Komponenten elektrophoretisch trennen. Diese sollen den oben genannten Substanzen entsprechen.

Hämagglutinine

Über die Hämagglutinine in Gewebsextrakten ist nur wenig bekannt. Häufig wurden bei der Untersuchung der Gewebshämolysine

vereinzelt auch leichte Agglutinationen vermerkt. Es wurde betont, wie labil und inkonstant die Agglutinationen von Erythrocyten durch Gewebsextrakte seien (22,47,54), und daß bis zu ihrem Auftreten eine Latenzzeit von ungefähr 24 Stunden verstreiche (22). Das mag erklären, warum die Gewebsagglutinine so selten beobachtet worden sind.

Hämagglutinine wurden bisher in folgenden menschlichen und tierischen Geweben beschrieben:

In Mäusebrust-Tumor und -Normalgeweben (13,47,54), im Rattensarkom (13), in menschlichen Karzinomgeweben (13), in menschlichem Lymphosarkom (69), in leukämischen Leukozyten-Extrakten (43), in menschlichem Uterusmyom und Prostatahypertrophie (22).

Das Vorkommen in normalem menschlichem Haut-, Brust- und Bein-Gewebe sei zweifelhaft (13,22).

Die beobachteten Hämagglutinine waren meistens spezies-unspezifisch (22,47,54); H.N.GREEN (13) allerdings berichtet von einer "relativen bis absoluten Spezies-Spezifität" der Agglutinine in menschlichen Geweben und Rattensarkomen. Er beschreibt, daß homologe Erythrocyten - ja sogar autologe Zellen - in den meisten Fällen am stärksten agglutiniert würden. A.S.WIENER (69) berichtet über ein Kälteagglutinin aus einem menschlichen Lymphosarkom, welches dem Isoagglutinin Anti-B geähnelt habe, aber spezies-unspezifisch gewesen sei.

Die Gewebshämagglutinine sollen hitzelabil sein; nach Erwärmen auf 56°C für 30 Min soll ihre Aktivität verschwunden sein (13,22,54). Durch Zugabe von SH-Gruppen enthaltenden Substanzen sowie durch Einfrieren des Gewebes auf -20°C soll der sehr labile Stoff stabilisiert werden (13,54).

H.N.GREEN hat mit Hilfe von J.W.WESTROP und R.WILSON (14) versucht, die chemische Struktur dieses Hämagglutinines aufzuklären. Sie fanden, daß die Phospholipidfraktion aus einem Rattensarkom stark agglutinierte. Bei weiterer Auftrennung der Phospholipide fanden sie große Agglutinationsfähigkeit in der Cephalinfraktion sowie eine hohe Spezifität dieser Stoffe.

Die physiologische Funktion der oben beschriebenen Hämolysine und Hämagglutinine ist nicht bekannt. Viele Autoren glauben, daß zwischen dem großen Hämolysingehalt in Tumoren

und der Tumoranämie ein Zusammenhang besteht (22,27,28,29, 38,69).
H.N.GREEN hält es für möglich, daß die Agglutinine, die vermehrt in Tumorgewebe vorhanden sein sollen, vom Tumor selbst gegen die Umgebung gebildet würden.

VERSUCHSPROGRAMM

Wir haben unsere Gewebsextrakte unter folgenden Gesichtspunkten auf die oben genannten Gewebshämagglutinine und -lysine untersucht:

1. Nachweis von gegen menschliche Erythrocyten gerichteten Hämagglutininen und Lysinen in menschlichen Tumor- und Normalgewebsextrakten unter Berücksichtigung der Blutgruppeneigenschaften des ABO-Systems in Gewebe und Erythrocyten.
   Wir unterteilten in:
   a) "Erwartete Agglutination" als Agglutination von Erythrocyten, gegen die Isoagglutinine im Serum des Patienten vorhanden sind.
   b) "Unerwartete Agglutination" als Agglutination von Erythrocyten, gegen die normalerweise keine Isoagglutinine im Serum sind. Darunter fällt auch
   c) "Agglutination von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe".
2. Versuch, die Gewebshämagglutinine und -lysine nach Zusatz von Blutgruppensubstanz A und B zu neutralisieren.
3. Einfluß von Rinderalbumin als Komplement oder Konglutinin auf die Agglutinations- und Lysefähigkeit.
4. Agglutinations- und Hämolysefähigkeit nach Erhitzen der Gewebsextrakte (30 Min auf 56°C).
5. Vergleich des Proteingehaltes der Gewebsextrakte mit Vorkommen und Stärke von Agglutination und Hämolyse.

Auf den Unterschied zwischen Karzinom- und Normalgeweben wird in der Paralleldissertation von Karl Ludwig Vollbrecht eingegangen.

## MATERIAL UND METHODE

A. Gewebe

Verwendet wurde menschliches Tumor- und Normalgewebe von 32 Patienten, die unter Karzinomverdacht oder zur Karzinomprophylaxe operiert wurden. Tumor- und Normalgewebe wurden unmittelbar nach der Operation vom Operationspräparat entnommen. Das Tumorgewebe entstammte dem makroskopisch sicher erkrankten Teil, das Normalgewebe dem Rand des Operationspräparates, der histologisch in jedem Falle frei von tumorösen Veränderungen war. Das Gewebe wurde entweder sofort nach Entnahme vom Operationspräparat weiterverarbeitet oder zum späteren Gebrauch bei -20°C eingefrorern.

Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung der 64 untersuchten Gewebe.

Tabelle 1 Anzahl der untersuchten Gewebe:

| Tumor-Gewebe | Normal-Gewebe |
|---|---|
| 7 Magen-Karzinome | 8 normale Magengewebe |
| 1 Ulcus callosum | |
| 12 Rectum-Karzinome | 13 normale Rectumgewebe |
| 1 Rectum-Polyp | |
| 5 Colon-Karzinome | 6 normale Colongewebe |
| 1 Colon-Polyposis, fam. | |
| 1 Ileum-Karzinom | 1 normales Ileumgewebe |
| 1 hypernephroides Karzinom | 1 normales Nierengewebe |
| 1 Penis-Karzinom | 1 normales Penisgewebe |
| 1 Gallenblasen-Karzinom | 1 normales Gallenblasengewebe |
| 1 Lungenkarzinom | 1 normales Lungengewebe |

B. Herstellung des Gewebsextraktes

Von dem Gewebe wurden Darminhalt und Schleim durch mehrmaliges Waschen in Phosphatpuffer pH 7,4 und Abtrocknen mit Filtrierpapier entfernt, danach Fett und nekrotische Bezirke sorgfältig abpräpariert. Dann zerkleinerten wir das Gewebe mit der Schere und wuschen es abermals in Puffer 7,4, um es

weitgehend von Blut und Serumresten zu befreien. Nach Abtrocknen mit Filtrierpapier wurde jeweils ein Gramm Gewebe abgewogen und in 4 ml Puffer homogenisiert, so daß ein 20%iger Gewebsextrakt entstand. Wir benutzten zum Homogenisieren einen BÜHLER-Messerhomogenisator und zerkleinerten das Gewebe sechsmal eine halbe Minute bei ca 13000 U/Min mit Pausen von je einer halben Minute. Das Homogenat wurde dabei mit einer Kochsalz-Eis-Kältemischung gekühlt. Der so gewonnene Extrakt wurde dreimal jeweils 20 Min mit 20 000 g (18000 U/Min) in einer Kühlzentrifuge bei $+4^{o}C$ zentrifugiert. Die Sedimente verwarfen wir; der letzte Überstand stellte den fertigen Gewebsextrakt dar.

C. Erythrocyten

Die Erythrocyten gewannen wir aus frischem Citratblut von Blutspendern der Blutgruppen $A_1$, B und 0. Es wurde darauf geachtet, daß der Rhesusfaktor (D,d) bei untersuchtem Gewebe und verwendeten Erythrocyten übereinstimmte.
Blutzellen und Plasma trennten wir durch Zentrifugieren bei 2000 U/Min für 10 Minuten. Die Erythrocyten wurden dann dreimal in steriler, isotonischer Kochsalzlösung gewaschen. Aus dem letzten Erythrocytensediment stellten wir mit Kochsalzlösung eine 5%ige Suspension her. Nach spätestens 48 Stunden wurden die Suspensionen verworfen und aus frischem Blut neue hergestellt.

D. Ferner verwandten wir bei den Versuchen 20%iges Rinderalbumin sowie spezifische Blutgruppensubstanz A (aus Schweinemagenmukosa) und spezifische Blutgruppensubstanz B (aus Pferdemagenmukosa) des Biotest-Serum-Institutes Frankfurt am Main. 1 ml des standardisierten Blutgruppensubstanz-Präparates enthält 1 Transfusionseinheit. Eine Transfusionseinheit ist die Menge Blutgruppensubstanz, die notwendig ist, um bei 400 ml menschlichen Blutes der Gruppe 0 den Antikörpertiter im Serum auf ungefähr 1/4 des Ausgangswertes zu senken.
Alle Versuche wurden als Objektträger-Agglutinationen ausgeführt. Wir bedruckten Objektträger mit Stearinringen gleicher Größe, die so bemessen waren, daß die Gesamtmenge der Reak-

tionssubstanzen darin gerade einen den Ring ausfüllenden, stehenden Tropfen bildete, der eine gute Durchmischung der einzelnen Anteile beim Schütteln gewährleistete. Wir wählten diese Methode, da es hierbei möglich ist, mit sehr geringen Extraktmengen auszukommen.

Im Einzelversuch brachten wir in den Stearinring auf einem Objektträger

0,03 ml Gewebsextrakt, dazu in den entsprechenden Versuchen

0,01 ml Albumin oder Blutgruppensubstanz. Dazu

0,01 ml 5%iger Ery-Suspension und füllten in jedem Falle mit Puffer auf 0,06 ml Gesamtmenge auf.

Gewebsextrakt und Blutgruppensubstanz wurden für die Absorptionsversuche zunächst eine Stunde bei Zimmertemperatur unter Schütteln in einer feuchten Kammer inkubiert; danach erst gaben wir die Erythrocyten zu.

Die Objektträger wurden dann in der feuchten Kammer bei Zimmertemperatur 24 Stunden lang geschüttelt. Die Ergebnisse kontrollierten wir in den ersten Stunden laufend und lasen nach 24 Stunden endgültig ab.

Alle Versuche wurden dreifach ausgeführt; ferner liefen bei jeder Versuchsserie Leerversuche mit, die alle Ingredienzien außer dem Gewebsextrakt enthielten.

F. Versuche

Die folgende Tabelle zeigt die Versuche, die mit jedem Gewebsextrakt durchgeführt wurden. Die angegebenen Mengen der Substrate wurden in der oben beschriebenen Weise auf Objektträgern in einer feuchten Kammer inkubiert.

Tabelle 2

| Versuch Nr. | | Gewebs= extrakt (ml) | Gewebs= extrakt inaktiv. (ml) | Puffer pH 7,4 (ml) | Albumin 20% (ml) | Blutgrup= pensubst. (ml) *) A | B | 0,01 ml Ery 5% Blutgr. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | a | 0,03 | - | 0,02 | - | - | - | A |
| 1 | b | 0,03 | - | 0,02 | - | - | - | B |
| | c | 0,03 | - | 0,02 | - | - | - | 0 |
| | a | 0,03 | - | 0,01 | 0,01 | - | - | A |
| 2 | b | 0,03 | - | 0,01 | 0,01 | - | - | B |
| | c | 0,03 | - | 0,01 | 0,01 | - | - | 0 |
| | a | 0,03 | - | 0,01 | - | 0,01 | - | A |
| 3 | b | 0,03 | - | 0,01 | - | 0,01 | - | B |
| | c | 0,03 | - | 0,01 | - | 0,01 | - | 0 |
| | a | 0,03 | - | 0,01 | - | - | 0,01 | A |
| 4 | b | 0,03 | - | 0,01 | - | - | 0,01 | B |
| | c | 0,03 | - | 0,01 | - | - | 0,01 | 0 |
| | a | - | 0,03 | 0,02 | - | - | - | A |
| 5 | b | - | 0,03 | 0,02 | - | - | - | B |
| | c | - | 0,03 | 0,02 | - | - | - | 0 |
| | a | - | 0,03 | 0,01 | 0,01 | - | - | A |
| 6 | b | - | 0,03 | 0,01 | 0,01 | - | - | B |
| | c | - | 0,03 | 0,01 | 0,01 | - | - | 0 |

*) 1 ml des Präparates enthält 1 Transfusionseinheit Blut= gruppensubstanz (Definition s.o.).

G. Bewertung der Agglutinationen

Wir teilten die vorkommenden Agglutinationen in 10 Stärkegra= de ein. Grad 1 ist die schwächste mit bloßem Auge gerade gut erkennbare Agglutination, Grad 10 die stärkste vorkommende. Die Beurteilung erfolgte nach Größe und Anzahl der Aggluti= nate sowie dem Vorkommen nicht agglutinierter Erythrocyten. Die Größe der Agglutinate wurde mit einer Lupe gemessen. Die Abweichung innerhalb der jeweils drei Parallelversuche war sehr gering und erreichte nur selten die Größe eines ganzen Grades. Wenn von den drei Parallelversuchen nur zwei überein=

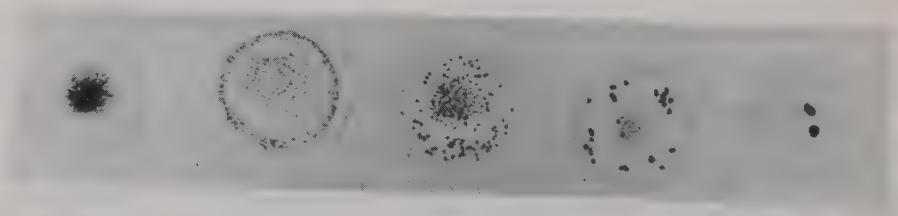
stimmten, so wurde deren Agglutinationsgrad als Ergebnis angenommen.

Die folgende Tabelle gibt die Einteilung der Agglutinationsstärke in die Grade 1 bis 10 an.

Tabelle 3

| Agglut.-Stärke Grad | Mittlere Größe der Agglutinate | Anzahl der Agglutinate | Vorkommen nicht agglut. Ery. |
|---|---|---|---|
| 1 | 0,1 - 0,2 mm | unzählbar | (+) |
| 2 | 0,2 - 0,3 mm | unzählbar | (+) |
| 3 | 0,3 - 0,4 mm | unzählbar | - |
| 4 | 0,4 - 0,5 mm | unzählbar | - |
| 5 | 0,5 - 0,6 mm | unzählbar | - |
| 6 | 0,6 - 0,8 mm | unzählbar | - |
| 7 | > 0,8 mm | > 20 | - |
| 8 | > 0,8 mm | 10 - 20 | - |
| 9 | > 0,8 mm | 5 - 10 | - |
| 10 | > 0,8 mm | 1 - 5 | - |

Die folgende Abbildung zeigt verschieden starke Agglutinationen von menschlichen Erythrocyten durch menschliche Gewebsextrakte. Der entsprechende Stärkegrad ist am Fuß der Abbildung angegeben.



1 3 6 8 10

## EIGENE ERGEBNISSE

### I. Häufigkeit hämagglutinierender und hämolysierender Eigenschaften von Gewebsextrakten

Von 64 untersuchten Gewebsextrakten bewirkten Agglutination von menschlichen Erythrocyten einer oder mehrerer Typen des ABO-Systems:

| | |
|---|---|
| 4 | Magengewebsextrakte |
| 1 | Ileumgewebsextrakt |
| 12 | Colongewebsextrakte |
| 18 | Rectumgewebsextrakte |
| 1 | Lungengewebsextrakt |
| 2 | Gallenblasenextrakte und |
| 2 | Penisgewebsextrakte |
| Summe: 40 | Gewebsextrakte |

Von 64 untersuchten Gewebsextrakten bewirkten Hämolyse von Erythrocyten einer oder mehrerer Typen des ABO-Systems:

10 Magengewebsextrakte

Von 64 untersuchten Gewebsextrakten zeigten gar keine Reaktion mit menschlichen Erythrocyten:

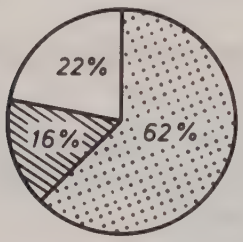
| | |
|---|---|
| 2 | Magengewebsextrakte |
| 1 | Ileumgewebsextrakt |
| 8 | Rectumgewebsextrakte |
| 2 | Nierengewebsextrakte |
| 1 | Lungengewebsextrakt |
| Summe: 14 | Gewebsextrakte |

Insgesamt zeigen von 64 Gewebsextrakten

| | |
|---|---|
| Agglutination von menschlichen Erythrocyten | 40 Extrakte |
| Hämolyse von menschlichen Erythrocyten | 10 Extrakte |
| keine Reaktion mit menschlichen Erythrocyten | 14 Extrakte |

Abb. 1

Anzahl der Gewebsextrakte einer bestimmten Reaktionsweise in Prozent *) der Gesamtzahl der untersuchten Gewebsextrakte.




punktiert: agglutinierende Extrakte
schraffiert: hämolysierende Extrakte
weiß: Extrakte, die keine Reaktion hervorrufen.

Über die Hälfte der untersuchten Gewebe verursachte Agglutination; Hämolyse trat sehr viel seltener auf.

II. Beziehung zwischen Organzugehörigkeit und Reaktionsweise der Gewebe

Agglutination von Erythrocyten fanden wir bei Extrakten aus fast allen verschiedenen Organen:

Es agglutinierten
4 von 16 Magengeweben
1 von 2 Ileumgeweben
12 von 12 Colongeweben
18 von 26 Rectumgeweben
2 von 2 Gallenblasengeweben
1 von 2 Lungengeweben
2 von 2 Penisgeweben

Keine Agglutination riefen Nierengewebe hervor (n = 2).

Hämolyse wurde nur von Magengewebe verursacht.
Von 16 Magengeweben zeigen:

| | |
|---|---|
| Agglutination | 4 Extrakte |
| Hämolyse | 10 Extrakte |
| keine Reaktion | 2 Extrakte |

Innerhalb der Gewebe des Magen-Darmtraktes enthält Colongewebe am häufigsten Agglutinine (100%), Magengewebe am seltensten (25%). Rectumgewebe liegt mit 69% in der Mitte.

*) Hier wie im folgenden handelt es sich um approximative, unter Berücksichtigung des Fehlers der kleinen Zahl zu wertende Prozentwerte.

Abb. 2

Anzahl der agglutinierenden Rectum-, Magen- und Colongewebs= extrakte in Prozent von der Gesamtzahl der untersuchten Rectum-, Magen- und Colongewebsextrakte.

III. Agglutinations- und Hämolysefähigkeit von Gewebsextrak= ten der Blutgruppe A,B,O für A-, B- und O-Erythrocyten

Unter den 43 Patienten, deren Gewebe wir untersuchten, waren
21 Träger der Blutgruppe A
4 Träger der Blutgruppe B und
7 Träger der Blutgruppe O.

Wir erhielten daraus:

42 Gewebsextrakte mit der Blutgruppeneigenschaft A:
20 Rectumextrakte
10 Colonextrakte
8 Magenextrakte
2 Ileumextrakte
2 Nierenextrakte

8 Gewebsextrakte mit der Blutgruppeneigenschaft B:
4 Rectumextrakte
2 Lungenextrakte
2 Magenextrakte

14 Gewebsextrakte der Blutgruppe O:

2 Rectumextrakte
2 Colonextrakte
6 Magenextrakte
2 Gallenblasenextrakte
2 Penisextrakte

Summe 64 Gewebsextrakte

A. Agglutination

Bei allen Gewebsextrakten wurde die Agglutinationsfähigkeit für Erythrocyten der Blutgruppen A,B und O in der oben angegebenen Weise geprüft.
Die folgende Tabelle zeigt die unterschiedliche Agglutinationsfähigkeit von Gewebsextrakten der oben angegebenen Blutgruppen für A,B und O-Erythrocyten.

Tabelle 4

| | | Blutgruppe der Gewebsextrakte A | B | O |
|---|---|---|---|---|
| Anzahl der Gewebsextrakte, die eine Agglutination zeigen mit Erythrocyten der Blutgruppen: | A allein | 4 | 4 | 3 |
| | B allein | 13 | - | - |
| | O allein | - | - | - |
| | A und B | 1 | - | 6 |
| | A und O | - | 1 | - |
| | B und O | 2 | - | - |
| | A und B und O | 5 | - | 1 |
| Summe der agglutinierenden Gewebsextrakte | | 25 | 5 | 10 |

Aus der Tabelle 4 ist zu ersehen, daß von 40 Gewebsextrakten, die Agglutination hervorrufen,

24 Gewebsextrakte nur eine Erythrocytenart der drei verschiedenen Blutgruppen agglutinieren,

10 Gewebsextrakte zwei Erythrocytenarten unterschiedlicher Kombination und

6 Gewebsextrakte alle drei Erythrocytenarten agglutinieren.

Um diese verschiedenen Möglichkeiten unter Berücksichtigung

der Blutgruppeneigenschaften von Gewebe und Erythrocyten mit= einander vergleichen zu können, unterteilten wir die Aggluti= nationen der verschiedenen Erythrocyten in:

1. "Erwartete Agglutination"
2. "Unerwartete Agglutination"; darunter fällt auch die
3. "Agglutination von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe" (Definition s. Versuchsprogramm Seite 9).

Die folgende Tabelle zeigt Blutgruppe von Erythrocyten und Ge= webe für die drei oben genannten Agglutinationsmöglichkeiten.

Tabelle 5

| Blutgruppe der Erythrocyten bei: | Blutgruppe des Gewebsextraktes A | B | O |
|---|---|---|---|
| "Erwarteter Agglutination" | B | A | A,B |
| "Unerwarteter Agglutination" | A,0 | B,0 | 0 |
| "Agglutination von Erythrocy= ten der eigenen Blutgruppe" | A | B | 0 |

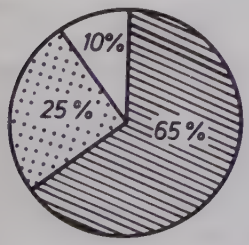
1. Häufigkeit Erwarteter und Unerwarteter Agglutinationen

Nach dieser Einteilung zeigen von 40 agglutinierenden Gewebs= extrakten

Erwartete Agglutination allein . . . 26 Extrakte
Erwartete und Unerwartete Agglutination . . . . . 10 Extrakte
Unerwartete Agglutination allein . . 4 Extrakte

Abb. 3

Anzahl der Gewebsextrakte, die Erwartete oder Unerwartete Agglutinationen hervorrufen, in Prozent von der Gesamtzahl der agglutinierenden Gewebsextrakte.




schraffiert: Erwartete Aggluti= nation allein
punktiert: Erwartete + Unerwar= tete Agglutination
weiß: Unerwartete Agglutination allein

Aus der Abbildung 3 ist zu ersehen:
Erwartete Agglutinationen kommen am häufigsten vor. 65% aller agglutinierenden Gewebsextrakte verursachen ausschließlich Erwartete Agglutinationen, weitere 25% Erwartete und Unerwartete zusammen. Insgesamt treten Erwartete Agglutinationen bei 90% aller agglutinierenden Gewebsextrakte auf.
Unerwartete Agglutinationen dagegen sind nur bei 35% aller agglutinierenden Gewebsextrakte zu finden.

2. Häufigkeit der Agglutination von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe

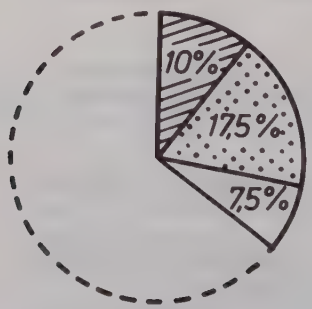
14 Gewebsextrakte, die Unerwartete Agglutinationen hervorrufen, zeigen folgende Kombinationen von agglutinierten Erythrocyten:

Es verursachen Agglutination von Erythrocyten der

| | |
|---|---|
| Eigenen Blutgruppe allein . . . . . | 4 Extrakte |
| Eigenen + Erwarteten Blutgruppe . . . . . | 2 Extrakte |
| Eigenen + Erwarteten + Unerwarteten (nicht eigenen) Blutgruppe . . . . . | 5 Extrakte |
| Erwarteten + Unerwarteten (nicht eigenen) Blutgruppe . . . . . | 3 Extrakte |

Abb. 4

Anzahl der Gewebsextrakte, die Erythrocyten der eigenen Blutgruppe agglutinieren, in Prozent von der Gesamtzahl der agglutinierenden Extrakte




ausgezogener Kreissektor: Gewebsextrakte, die Unerwartete Agglutinationen zeigen

schraffiert: Gewebsextrakte, die nur Erythrocyten der eigenen Blutgruppe agglutinieren

punktiert: Gewebsextrakte, die Erythrocyten der eigenen sowie fremder Blutgruppen agglutinieren.

weiß: Gewebsextrakte, die Unerwartete Agglutinationen verursachen, jedoch keine Erythrocyten der eigenen Blutgruppe agglutinieren.

gestrichelter Sektor: Gewebsextrakte, die keine Unerwarteten Agglutinationen hervorrufen.

Agglutination von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe verursachen insgesamt 27,5% aller agglutinierenden Gewebsextrakte.

B. Hämolyse

Von den 10 hämolysierenden Magengeweben
haben die Blutgruppeneigenschaft A . . 4 Gewebe
" B . . 2 Gewebe
" O . . 4 Gewebe

Die Hämolyse betrifft in allen 10 Fällen jeweils alle zugefügten Erythrocyten, unabhängig von der Blutgruppeneigenschaft.

## IV. Vorabsorption der gegen A, B und O-Erythrocyten gerichteten Agglutinine und Hämolysine durch Blutgruppensubstanz A und B

A. Agglutinine

Zu Gewebsextrakten, die in Versuch 1 (s. Tab. 2) Agglutinationsfähigkeit von A,B oder O-Erythrocyten gezeigt hatten, wurde Blutgruppensubstanz A (Versuch 3) und B (Versuch 4) zugefügt und nach einstündiger Inkubation bei Zimmertemperatur die verbleibende Agglutinationsfähigkeit des Gemisches für Erythrocyten geprüft.
Die Spezifität der verwendeten Blutgruppensubstanz wurde in Vorversuchen mit Immun-anti-A und -anti-B-Seren (Behringwerke) bestätigt.
Wir untersuchten auf diese Weise:
18 Gewebsextrakte, die A-Erythrocyten agglutinierten,
22 Gewebsextrakte, die B-Erythrocyten agglutinierten und
6 Gewebsextrakte, die O-Erythrocyten agglutinierten.

Dabei zeigte sich folgendes Verhalten:

| Anzahl der Gewebsextrakte, die | ohne Zusatz | nach Zusatz von Blutgruppensubst. A | B |
|---|---|---|---|
| A-Erythrocyten agglutinieren: | 18 | 2 | 6 |
| B-Erythrocyten agglutinieren: | 22 | 17 | 0 |
| O-Erythrocyten agglutinieren: | 6 | 1 | 2 |

1. Absorption der gegen A- oder B-Erythrocyten gerichteten Agglutinine

Von 18 Gewebsextrakten, die A-Erythrocyten agglutinierten, zeigen:

4 Gewebsextrakte noch Agglutination nach Zusatz von B-Substanz, keine Agglutination mehr nach Zusatz von A-Substanz (= spezifische Absorption)

12 Extrakte keine Aggl. mehr nach Zusatz von A-Substanz, und keine Aggl. mehr nach Zusatz von B-Substanz (= unspezifische Absorption)

2 Extrakte noch Aggl. nach Zusatz von A-Substanz und noch Aggl. nach Zusatz von B-Substanz (= keine Absorption)

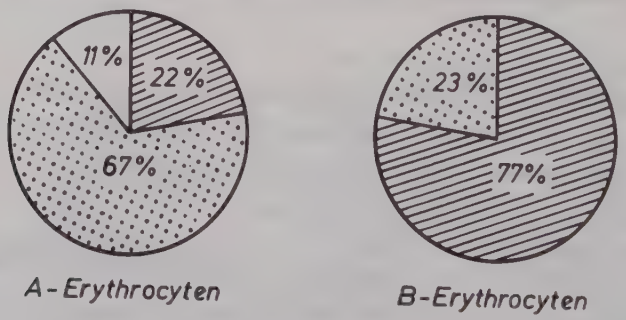
Von 22 Gewebsextrakten, die B-Erythrocyten agglutinierten, zeigen

17 Extrakte noch Aggl. nach Zusatz von A-Substanz und keine Aggl. mehr nach Zusatz von B-Substanz (= spezifische Absorption)

5 Extrakte keine Aggl. mehr nach Zusatz von A-Substanz und keine Aggl. mehr nach Zusatz von B-Substanz (= unspezifische Absorption)

Abb. 5

Anzahl der A- und B-Erythrocyten agglutinierenden Gewebsextrakte, deren Agglutinine "spezifisch" und "unspezifisch" durch Blutgruppensubstanz absorbierbar sind; in Prozent von der Gesamtzahl der A- bzw. B-Ery agglutinierenden Extrakte.




schraffiert: Extrakte, deren Agglutinine spezifisch absorbiert werden

punktiert: Extrakte, deren Agglutinine unspezifisch absorbiert werden

weiß: Extrakte, deren Agglutinine nicht absorbiert werden

Die gegen B-Erythrocyten gerichteten Agglutinine lassen sich in 77% (17 von 22 Extrakten) spezifisch durch B-Blutgruppensubstanz vorabsorbieren. Nur 23% (5 von 22 Extrakten) werden unspezifisch sowohl durch A- als auch B-Substanz absorbiert.

Die gegen A-Erythrocyten gerichteten Agglutinine lassen sich nur in 22% (4 von 18 Extrakten) spezifisch durch A-Substanz absorbieren; zum größeren Teil, in 67% (12 von 18 Extrakten), werden sie unspezifisch sowohl von A- wie von B-Substanz absorbiert.

Die gegen B-Erythrocyten gerichteten Agglutinine werden durch Zugabe von Blutgruppensubstanz in einem höheren Prozentsatz spezifisch absorbiert als die gegen A-Erythrocyten gerichteten Agglutinine. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($2\alpha = 0{,}01$).

2. Absorption der gegen O-Erythrocyten gerichteten Agglutinine

Von 6 untersuchten Gewebsextrakten, die O-Erythrocyten agglutinierten, wurden die Agglutinine

gar nicht absorbiert bei . . . . . 1 Extrakt
durch A-Substanz absorbiert, nicht aber durch B-Substanz bei . . . . . 1 Extrakt
durch A- und B-Substanz absorbiert bei . . 4 Extrakten

3. Vergleich der Absorbierbarkeit von Agglutininen, die Erwartete oder Unerwartete Agglutinationen hervorrufen

Die 22 Agglutinationen mit B-Erythrocyten sind alle Erwartete; deshalb ist ein Vergleich mit Unerwarteten Agglutinationen hier nicht möglich.

Von den 18 Agglutinationen mit A-Erythrocyten sind
9 Erwartete Agglutinationen und
9 Unerwartete Agglutinationen (Aggl. von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe).

Von den Gewebsextrakten, die Erwartete Agglutinationen auslösen, sind die Agglutinine gegen A-Erythrocyten

spezifisch absorbierbar bei . . . . 2 Extrakten
unspezifisch absorbierbar bei . . . 7 Extrakten.

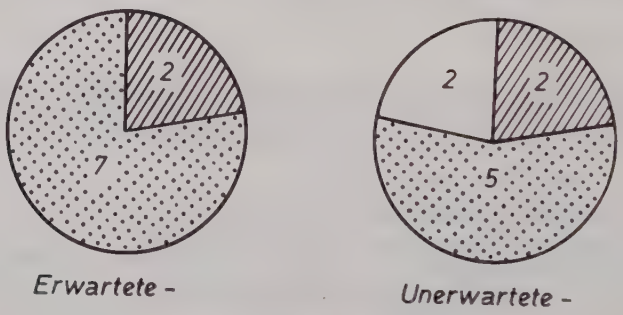
Von den Gewebsextrakten, die Unerwartete Agglutinationen hervorrufen, sind die Agglutinine gegen A-Erythrocyten

spezifisch absorbierbar bei . . . . 2 Extrakten
unspezifisch absorbierbar bei . . . 5 Extrakten
gar nicht absorbierbar bei . . . . 2 Extrakten.

Agglutinine, die Erwartete Agglutinationen mit A-Erythrocyten bewirken, und Agglutinine, die Unerwartete Agglutinationen mit A-Erythrocyten bewirken, werden im gleichen Verhältnis spezifisch und unspezifisch durch A- und B-Blutgruppensubstanz absorbiert.

Abb. 6

Spezifische und unspezifische Absorption von Agglutininen, die mit A-Erythrocyten Erwartete und Unerwartete Agglutinationen bewirken




schraffiert: spezifische Absorption durch A-Substanz

punktiert: unspezifische Absorption durch A- und B-Substanz

weiß: gar keine Absorption

4. Unterschiedliche Absorbierbarkeit der gegen A,B oder O-Erythrocyten gerichteten Agglutinine desselben Gewebsextraktes

9 Gewebsextrakte verursachten vor Absorption mit A- und B-Blutgruppensubstanz Agglutination mehrerer Erythrocytenarten. Es agglutinierten:

4 Extrakte Erythrocyten der Blutgruppen A,B,O
3 Extrakte Erythrocyten der Blutgruppen A,B
1 Extrakt Erythrocyten der Blutgruppen A,O
1 Extrakt Erythrocyten der Blutgruppen B,O

Die folgende Tabelle zeigt die Absorption der verschiedenen Agglutinine gegen A,B oder O-Erythrocyten durch A oder B-Blutgruppensubstanz.

Tabelle 6

| Nr. | Gewebsextrakt der Blut-gruppe | agglutiniert Ery | Durch Blutgruppensubst. A oder B werden Agglutinine absorbiert gegen A-Ery | B-Ery | O-Ery |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | A | A B O | A-Substanz<br>B-Substanz | A-Substanz<br>B-Substanz | A-Substanz<br>B-Substanz |
| 2 | A | A B O | A-Substanz<br>B-Substanz | B-Substanz | A-Substanz<br>B-Substanz |
| 3 | A | A B O | A-Substanz<br>B-Substanz | B-Substanz | A-Substanz<br>B-Substanz |
| 4 | A | A B O | A-Substanz | A-Substanz<br>B-Substanz | A-Substanz |
| 5 | A | A B | A-Substanz<br>B-Substanz | B-Substanz | |
| 6 | A | B O | | B-Substanz | wird nicht absorbiert |
| 7 | B | A O | A-Substanz<br>B-Substanz | | A-Substanz<br>B-Substanz |
| 8 | O | A B | A-Substanz | B-Substanz | |
| 9 | O | A B | A-Substanz<br>B-Substanz | B-Substanz | |

Aus der Tabelle 6 kann man entnehmen:

1. Wenn ein Gewebsextrakt A und O-Erythrocyten agglutiniert, so werden die Agglutinine gegen A und O durch die gleichen Zusätze absorbiert.
   Die Agglutinine gegen A-und O-Ery werden absorbiert:
   durch A- und B-Blutgruppensubstanz bei . . . 4 Extrakten
   durch A-Blutgruppensubstanz allein bei . . . 1 Extrakt.

2. Bei einem Gewebsextrakt werden die gegen A- und B-Ery gerichteten Agglutinine spezifisch durch A- bzw. B-Blutgruppensubstanz absorbiert (Nr. 8)

3. Bei 4 Gewebsextrakten werden die B-Agglutinine spezifisch absorbiert (durch B-Substanz), die A-Agglutinine unspezifisch (durch A- und B-Substanz) (Nr. 2,3,5,9)

4. Bei einem Gewebsextrakt werden die A-Agglutinine spezifisch absorbiert (durch A-Substanz), die B-Agglutinine unspezifisch (durch A- und B-Substanz) (Nr.4)

5. Bei einem Gewebsextrakt werden die A- und B-Agglutinine beide unspezifisch (durch A- und B-Substanz) absorbiert (Nr.1).

Die gegen A- und B-Erythrocyten gerichteten Agglutinine eines Gewebsextraktes zeigen bei 6 Extrakten unterschiedliche Absorbierbarkeit durch Blutgruppensubstanz, bei nur einem Extrakt gleiche Absorbierbarkeit; die gegen A und O-Erythrocyten gerichteten Agglutinine dagegen verhalten sich immer gleich.

B. Hämolysine

10 Magengewebsextrakte, die Hämolyse von Erythrocyten der Blutgruppe A,B und O verursacht hatten, wurden mit Blutgruppensubstanz inkubiert. Alle 10 Extrakte zeigten nach Zusatz von Blutgruppensubstanz noch unverändert Hämolyse.
Die Hämolysine werden nicht durch A- oder B-Blutgruppensubstanz absorbiert.

## V. Hitzeinaktivierung der Agglutinine und Hämolysine

### A. Agglutinine

38 Gewebsextrakte, die in Versuch 1 (s. Tab.1) Agglutinationsfähigkeit gezeigt hatten, wurden in oben beschriebener Weise erhitzt (30 Min bei 56°C) und die verbleibende Agglutinationsfähigkeit geprüft.
Von den 38 untersuchten Gewebsextrakten zeigten vor Hitzeeinwirkung Agglutination mit

A-Erythrocyten . . . . 23 Extrakte
B-Erythrocyten . . . . 27 Extrakte
O-Erythrocyten . . . . 9 Extrakte

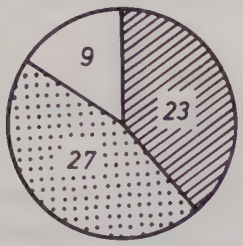
Nach Hitzeeinwirkung agglutinierten von 38 Gewebsextrakten nur noch 13 Extrakte. Von diesen zeigen Agglutination mit

A-Erythrocyten . . . . 6 Extrakte
B-Erythrocyten . . . . 8 Extrakte
O-Erythrocyten . . . . 1 Extrakt.

Sämtliche Agglutinationen, die nach Hitzeeinwirkung noch auf= treten, sind schwächer als vorher.

Abb. 7

Anzahl der Gewebsextrakte, die Agglutination von A-B-O-Erythro= cyten vor und nach Hitzeeinwirkung hervorrufen.



*59 Agglutinationen vor Hitzeeinwirkung* *15 Agglutinationen nach*

großer Kreis: 59 Agglutinationen vor Hitzeeinwirkung

kleiner Kreis: 15 Agglutinationen nach Hitzeeinwirkung

schraffiert: Agglutination von A-Erythrocyten

punktiert: Agglutination von B-Erythrocyten

weiß: Agglutination von O-Erythrocyten

Durch Hitzeeinwirkung wird die Agglutinationsfähigkeit der Ge= websextrakte stark herabgesetzt.
Von 59 Agglutinationen treten nach Hitzeeinwirkung
44 Agglutinationen nicht mehr auf,
15 Agglutinationen werden geschwächt.
Die Agglutinine gegen A,B und O-Erythrocyten werden in glei= cher Weise betroffen (siehe Abb. 7)

B. Hämolysine

8 hämolysierende Gewebsextrakte wurden 30 Min einer Temperatur von 56°C ausgesetzt und anschließend ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber Erythrocyten geprüft.
Von 8 hämolysierenden Gewebsextrakten zeigten nach Hitzeein= wirkung:

2 Extrakte nach wie vor Hämolyse von Ery A,B und O
3 Extrakte keine Reaktion mehr mit Erythrocyten
3 Extrakte statt Hämolyse Agglutination von Erythrocyten;
unter den letzteren 3 verursachen 2 Extrakte der Blutgruppe O
Agglutination von Ery A,B und O
und ein Extrakt der Blutgruppe A Agglutination von Ery A und B.

C. Zusatz von Komplement (Rinderalbumin) zu dem Hitze-inaktivierten Gewebsextrakt

Durch Zusatz von Rinderalbumin zu dem hitzeinaktivierten Gewebsextrakt konnte in keinem Falle eine verlorengegangene Agglutinationsfähigkeit wiederhergestellt werden, und geschwächte Agglutinationen wurden nicht wieder verstärkt.
Hämolysine, die nach Hitzeeinwirkung unwirksam oder in Agglutinationen umgewandelt worden waren, wurden ebenfalls nicht durch Albuminzusatz wieder wirksam.

+ + + + + + + + + +

Die in den Gewebsextrakten gefundenen Agglutinine sowie ein Teil der Hämolysine lassen sich durch Hitzeeinwirkung (30 Min bei 56°C) inaktivieren oder schwächen. Die Inaktivierung beruht nicht auf einem Mangel an hitzelabilem Komplement; Zugabe von Komplement (Rinderalbumin) läßt die verschwundenen Agglutinationen bzw. Hämolysen nicht wieder auftreten.

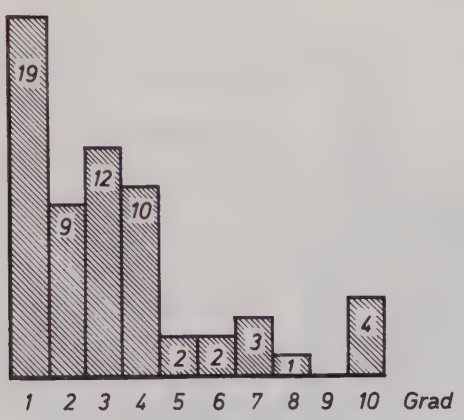
VI. Stärke der Agglutinationen

Wir teilten die vorkommenden Agglutinationen wie oben beschrieben in zehn Stärkegrade ein, wobei Grad 1 die schwächste gerade gut erkennbare und Grad 10 die stärkste auftretende Agglutination bezeichnen.

A. 40 agglutinierende Gewebsextrakte verursachen zusammen 62 Agglutinationen (vgl. Tab. 4). Die folgende Abbildung zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Agglutinationsstärken unter den 62 Agglutinationen.

Abb. 8

Häufigkeit der verschiedenen Agglutinationsstärken unter 62 Agglutinationen




Die Höhe der Säulen sowie die Ziffer darin bezeichnen die Anzahl der Agglutinationen eines bestimmten Stärkegrades. Der entsprechende Stärkegrad ist am Fuße der Säulen angegeben.

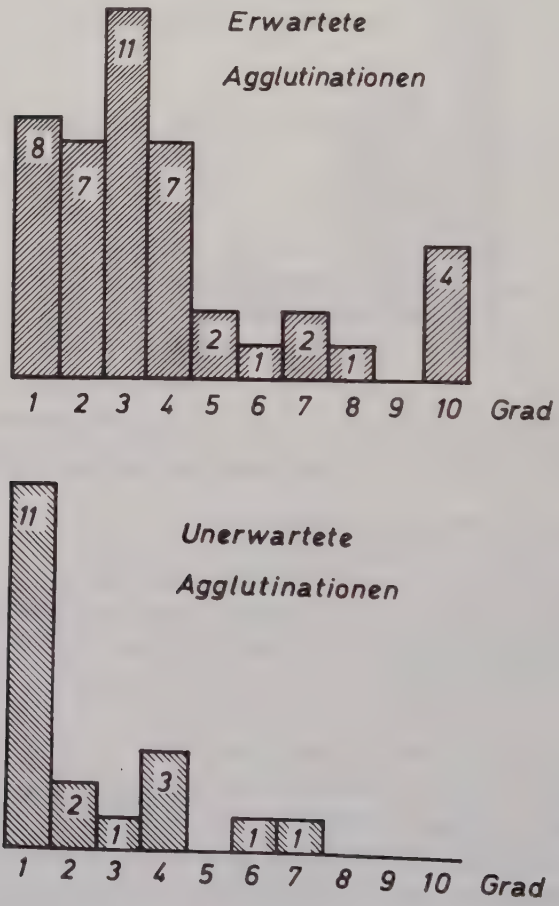
Aus der Abbildung 8 ist zu entnehmen:

1. Am häufigsten sind die schwächeren Agglutinationen (Grad 1-4)
2. Die Verteilungskurve der Häufigkeit unterschiedlicher Agglutinationsstärken hat ein Maximum bei Grad 1, einen weiteren Gipfel bei Grad 3-4.

B. Bei Unterteilung der 62 Agglutinationen in
43 Erwartete Agglutinationen und
19 Unerwartete Agglutinationen
findet sich folgende unterschiedliche Verteilung der Agglutinationsstärken:

Abb. 9

Unterschiedliche Agglutinationsstärke von 43 Erwarteten und 19 Unerwarteten Agglutinationen




Die Höhe der Säulen sowie die Ziffer darin bezeichnen die Anzahl der Agglutinationen eines bestimmten Stärkegrades. Der entsprechende Stärkegrad ist am Fuße der Säulen angegeben.

Aus der Abbildung 9 ist zu entnehmen:

1. Die Häufigkeit unterschiedlicher Stärkegrade hat bei den Erwarteten Agglutinationen ihr Maximum bei Grad 3.

2. Die Häufigkeit unterschiedlicher Stärkegrade hat bei den Unerwarteten Agglutinationen ihr Maximum bei Grad 1.

Die Erwarteten Agglutinationen sind also im Mittel stärker als die Unerwarteten Agglutinationen (nicht signifikant).

3. Agglutinationsstärke 10 kommt überhaupt nur bei Erwarteten Agglutinationen vor.

C. Beim Vergleich der Stärke Erwarteter und Unerwarteter Ag=glutinationen desselben Gewebsextraktes findet man:
Von 10 Gewebsextrakten, die sowohl Erwartete als auch Unerwar=tete Agglutinationen verursachen, sind die

Erwarteten Agglutinationen stärker als die Unerwarteten bei 4 Extrakten

Unerwarteten Agglutinationen stärker als die Erwarteten bei 4 Extrakten

Erwarteten und Unerwarteten Agglutinationen gleich stark bei 2 Extrakten.

Innerhalb eines Gewebsextraktes sind gleich häufig Erwartete oder Unerwartete Agglutinationen stärker.

D. Beim Vergleich der Häufigkeit unterschiedlicher Stärkegrade unter Erwarteten Agglutinationen mit A- und mit B-Erythrocy=ten findet man, daß die Verteilungskurven für A- und B-Erythro=cyten parallel verlaufen.
Beim Vergleich der Häufigkeit unterschiedlicher Stärkegrade unter Unerwarteten Agglutinationen mit A- und O-Erythrocyten findet man, daß die Verteilungskurven für A- und O-Erythrocy=ten parallel verlaufen.

Die mittlere Stärke Erwarteter Agglutinationen ist bei A- und B-Erythrocyten fast gleich groß.
Die mittlere Stärke Unerwarteter Agglutinationen ist bei A- und O-Erythrocyten ebenfalls fast gleich groß.

E. Ein Zusammenhang zwischen Organzugehörigkeit des Gewebsex=traktes und Stärke der beobachteten Agglutinationen besteht nicht.

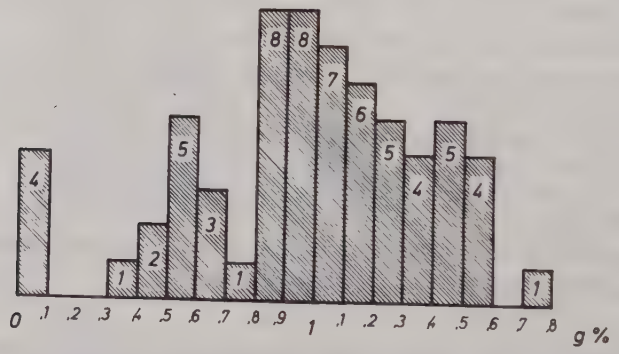
## VII. Eiweißgehalt der Gewebsextrakte

Der Eiweißgehalt der Gewebsextrakte wurde nach der Biuret-Methode photometrisch bestimmt.

Die folgende Abbildung zeigt die Häufigkeit der unterschiedlichen Eiweißkonzentrationen der untersuchten 64 Gewebsextrakte.

Abb. 10

Anzahl der Gewebsextrakte unterschiedlichen Eiweißgehaltes von 0,1 bis 1,8 g/100 ml




Die Höhe der Säulen sowie die Ziffern darin bezeichnen die Anzahl der Gewebsextrakte, deren Eiweißgehalt zwischen den am Fuß der Säulen angegebenen Größen liegt.

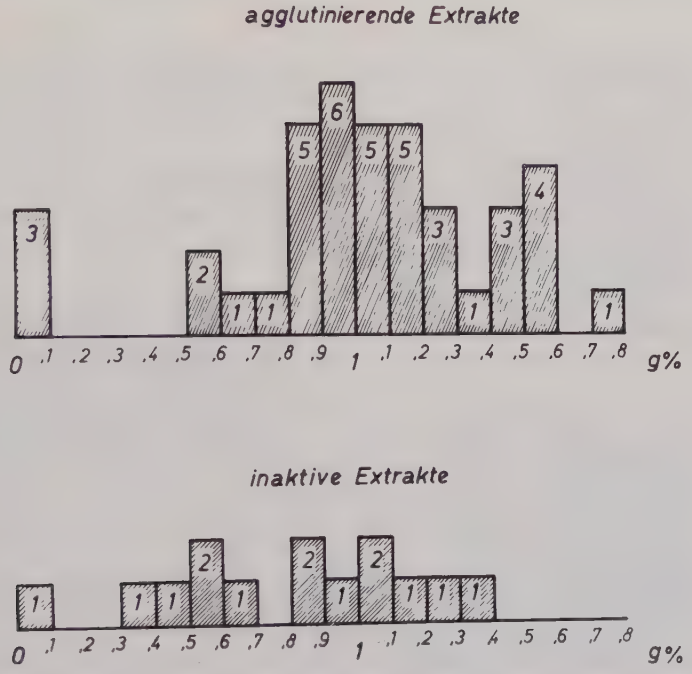
Das Maximum der Kurve liegt etwa bei 1,0 g/100 ml Eiweißgehalt.

Die Verteilungskurven des Eiweißgehaltes von Gewebsextrakten der verschiedenen Organe (24 Rectumextrakte, 12 Colonextrakte, 16 Magenextrakte) entsprechen der abgebildeten Gesamtverteilungskurve.

### A. Eiweißgehalt und Agglutinationsfähigkeit der Gewebsextrakte

Die folgende Abbildung zeigt eine Zusammenstellung des unterschiedlichen Eiweißgehaltes aller agglutinierenden und aller inaktiven Gewebsextrakte.

Abb. 11
Eiweißgehalt von 40 agglutinierenden und 14 inaktiven Extrakten



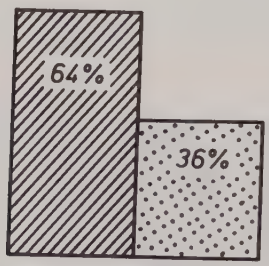

Die Höhe der Säulen sowie die Ziffern darin bezeichnen die Anzahl der Gewebsextrakte, deren Eiweißgehalt zwischen den am Fuße der Säulen angegebenen Größen liegt.

Die Agglutinationsfähigkeit der Gewebsextrakte hängt nicht vom Eiweißgehalt des Gewebsextraktes ab: es agglutinieren Extrakte mit sehr niedrigem Eiweißgehalt ($< 0{,}1$ g%), während Extrakte mit sehr viel höherem Eiweißgehalt keine Agglutinationsfähigkeit zeigen (bis 1,4 g%). Der Gipfel der Verteilungskurve scheint jedoch für die agglutinierenden Gewebsextrakte bei einem höheren Eiweißgehalt zu liegen als für die inaktiven.

Die folgende Abbildung zeigt den Prozentsatz der agglutinierenden bzw. inaktiven Gewebsextrakte, deren Eiweißgehalt größer oder kleiner als 1 g% ist.

Abb. 12

Prozentsatz der agglutinierenden bzw. inaktiven Extrakte, deren Eiweißgehalt größer oder kleiner als 1 g/100 ml ist.




inaktive Extrakte

agglutinierende Extrakte

schraffiert:
Eiweißgehalt kleiner als 1 g%

punktiert:
Eiweißgehalt größer als 1 g%

Die nicht agglutinierenden Gewebsextrakte haben zu einem höheren Prozentsatz niedrigen Eiweißgehalt ( $< 1$ g%) als die agglutinierenden Extrakte (statistisch nicht signifikant).

Innerhalb der Extrakte aus Geweben verschiedener Organe bestehen keine Unterschiede im mittleren Eiweißgehalt agglutinierender Extrakte oder inaktiver Extrakte untereinander.

B. Eiweißgehalt und Agglutinationsstärke

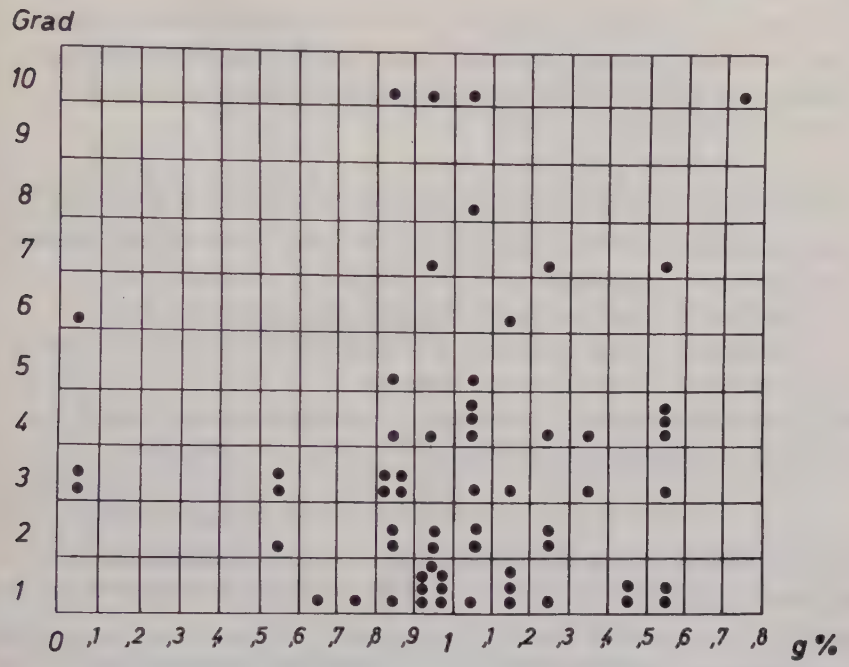
Von 40 agglutinierenden Gewebsextrakten werden 62 Agglutinationen verursacht:

43 Erwartete Agglutinationen und
19 Unerwartete Agglutinationen.

Die Häufigkeit der dabei auftretenden Stärkegrade 1 bis 10 wurde bereits oben dargestellt (Abb. 8 und 9).
Die folgende Abbildung zeigt nun die Stärkegrade der Agglutinationen und den unterschiedlichen Eiweißgehalt der agglutinierenden Gewebsextrakte.

Abb. 13

Anzahl der Agglutinationen von Stärkegrad 1 bis 10, die durch Gewebsextrakte des angegebenen Eiweißgehaltes ausgelöst werden




Abszisse: Eiweißgehalt der Gewebsextrakte

Ordinate: Stärkegrade 1 bis 10

An der Abbildung läßt sich kein Zusammenhang zwischen Eiweiß= gehalt der Gewebsextrakte und Stärke der Agglutinationen er= kennen. Extrakte mit sehr niedrigem Eiweißgehalt verursachen relativ starke Agglutinationen (z.B. 0,05 g% Eiweiß und Grad 6), während Extrakte mit dem dreifachen Eiweißgehalt zum Teil ganz schwache Agglutinationen hervorrufen (z.B. 1,5 g% Eiweiß und Stärkegrad 1).

Ebenso findet man bei Unterteilung in Erwartete und Unerwarte= te Agglutinationen sowie bei Vergleich von Gewebsextrakten gleicher Organe (Rectum, Colon, Magen) keinen faßbaren Zusam= menhang zwischen Eiweißgehalt der Gewebsextrakte und Aggluti= nationsstärke.

## VIII. Veränderung der Reaktionsfähigkeit von Gewebsextrakten durch Zusatz von Rinderalbumin

### A. Agglutination

In Versuch 2 (s. Tab. 2) wurde 0,01 ml 20%iges Rinderalbumin zu den Gewebsextrakten zugesetzt und die Veränderung der Agglutinationsfähigkeit der Extrakte gegenüber Erythrocyten A, B und O beobachtet.

1. Häufigkeit der Agglutinationsfähigkeit nach Albuminzusatz

Von 64 untersuchten Gewebsextrakten zeigten ohne Albuminzusatz:
40 Extrakte Agglutination menschlicher Erythrocyten
10 Extrakte Hämolyse menschlicher Erythrocyten und
14 Extrakte keine Reaktion mit menschlichen Erythrocyten.

Nach Zusatz von Rinderalbumin zeigten

| | | |
|---|---|---|
| Von 40 agglutinierenden Extrakten . . | alle 40 | Agglutination |
| Von 10 hämolysierenden Extrakten . . . . | 6 | Hämolyse |
| | 3 | keine Reaktion |
| | 1 | Agglutination |
| Von 14 reaktionslosen Extrakten . . . . . | 5 | Agglutination |
| | 9 | keine Reaktion. |

Insgesamt verursachen nach Albuminzusatz von 64 Gewebsextrakten:
46 Extrakte Agglutination von menschlichen Erythrocyten
6 Extrakte Hämolyse menschlicher Erythrocyten und
12 Extrakte keine Reaktion mit menschlichen Erythrocyten.

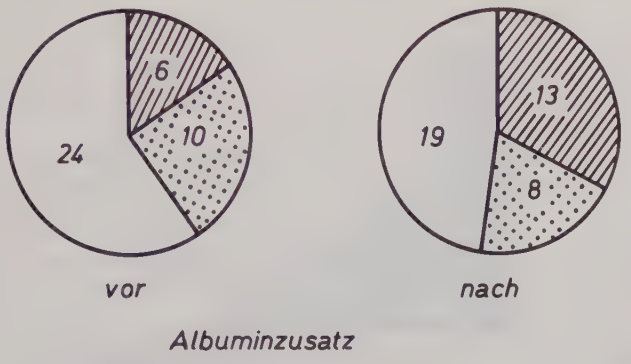
Nach Zusatz von Albumin zeigen mehr Gewebsextrakte Agglutinationsfähigkeit als vorher.

2. Agglutinationsfähigkeit für A,B und O-Erythrocyten nach Albuminzusatz

| | | |
|---|---|---|
| Von 40 agglutinierenden Gewebsextrakten bewirkten ohne Zusatz von Albumin Agglutination von . | 1 Ery-Art . . | 24 Extrakte |
| | 2 Ery-Arten . | 10 Extrakte |
| | 3 Ery-Arten . | 6 Extrakte |
| Nach Albuminzusatz agglutinieren unter denselben 40 Gewebsextrakten . . . . . | 1 Ery-Art . . | 19 Extrakte |
| | 2 Ery-Arten . | 8 Extrakte |
| | 3 Ery-Arten . | 13 Extrakte |

Abb. 14

Anzahl der Gewebsextrakte, die 1, 2 oder 3 Erythrocyten-Arten des ABO-Systems agglutinieren.




schraffiert: Gewebsextrakte agglutinieren 3 Ery-Arten

punktiert: Gewebsextrakte agglutinieren 2 Ery-Arten

weiß: Gewebsextrakte agglutinieren nur eine Ery-Art.

Die Agglutinationsfähigkeit der Gewebsextrakte wird durch Albuminzusatz auf weitere Erythrocyten des ABO-Systems ausgedehnt.

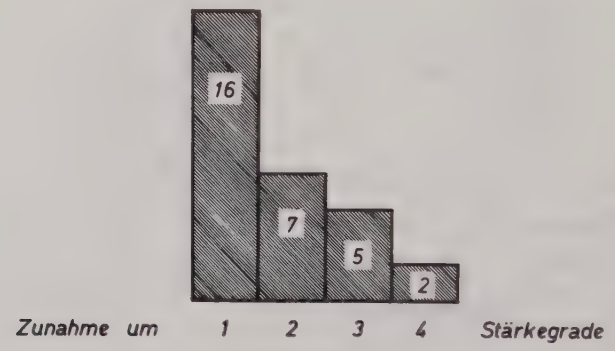
3. Stärke der Agglutinationen nach Albuminzusatz

40 agglutinierende Gewebsextrakte ohne Albumin verursachen 62 Agglutinationen. Von diesen 62 Agglutinationen werden
30 Agglutinationen durch Albuminzugabe verstärkt und
32 Agglutinationen bleiben gleich stark.

Von den 30 durch Albuminzusatz verstärkten Agglutinationen wurden 16 um 1 Grad verstärkt
7 um 2 Grad verstärkt
5 um 3 Grade verstärkt und
2 um 4 Grade verstärkt.

Abb. 15

Anzahl der Agglutinationen, deren Stärke nach Albuminzusatz um 1, 2, 3 oder 4 Grade zugenommen hat

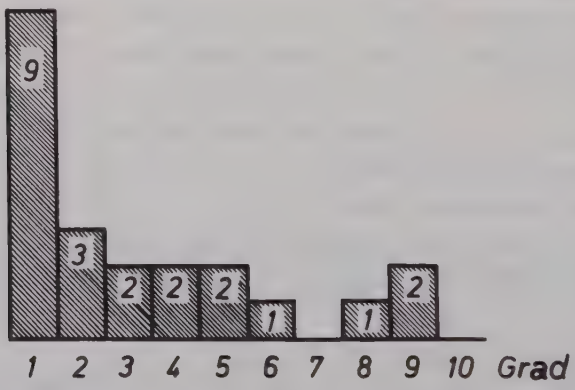



Die Höhe der Säulen sowie die Ziffern darin bezeichnen die Anzahl der Agglutinationen, die um die darunter angegebenen Stärkegrade zugenommen haben.

22 Agglutinationen treten nach Albuminzusatz neu auf. Die folgende Abbildung zeigt die Stärkegrade dieser 22 neu aufgetretenen Agglutinationen.

Abb. 16

Häufigkeit der verschiedenen Agglutinationsstärken unter 22 nach Albuminzusatz neu aufgetretenen Agglutinationen.




Die Höhe der Säulen sowie die Ziffern darin bezeichnen die Anzahl der Agglutinationen des Stärkegrades, der am Fuße der Säule angegeben ist.

Die Verstärkung der bestehenden Agglutinationen durch Albuminzusatz beträgt maximal 4 Grad.
Die neu aufgetretenen Agglutinationen erreichen maximal den Stärkegrad 9.

4. Unterschiedliche Beeinflußbarkeit hämagglutinierender, hämolysierender und inaktiver Gewebsextrakte durch Albuminzusatz

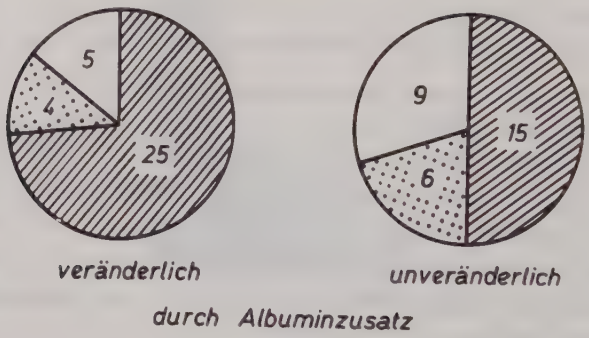
Unter 40 agglutinierenden Gewebsextrakten werden die bestehenden Agglutinationen nach Albuminzusatz stärker oder es werden weitere Erythrocyten-Arten agglutiniert bei . . . 25 Extrakten
Unter 14 reaktionslosen Gewebsextrakten treten nach Albuminzusatz Agglutinationen auf bei . . . . . 5 Extrakten
Unter 10 hämolysierenden Gewebsextrakten tritt nach Albuminzusatz statt Hämolyse Agglutination auf bei . . . . 1 Extrakt
statt Hämolyse Inaktivität auf bei . . . . . 3 Extrakten.

Insgesamt zeigen von 64 untersuchten Gewebsextrakten bei Zusatz von Albumin 34 Extrakte eine Änderung ihrer Reaktion mit menschlichen Erythrocyten, 30 Extrakte keine Änderung ihrer Reaktion.

Von 30 Gewebsextrakten, deren Reaktion durch Albuminzusatz nicht verändert wird, zeigen
15 Extrakte Agglutinationsfähigkeit,
6 Extrakte Hämolysefähigkeit und
9 Extrakte Inaktivität

Abb. 17

Anzahl der agglutinierenden, hämolysierenden und inaktiven Extrakte unter 34 durch Albuminzusatz veränderlichen und 30 unveränderlichen Gewebsextrakten.




schraffiert: agglutinierende Extrakte

punktiert: hämolysierende Extrakte
weiß: inaktive Extrakte

Während die durch Albuminzusatz "veränderlichen" Gewebsextrakte zum größeren Teil (73%) agglutinierende Extrakte sind, setzt sich die Gesamtzahl der "unveränderlichen" zu gleichen Teilen aus agglutinierenden und hämolysierenden bzw. inaktiven Extrakten zusammen.
Agglutinierende Gewebsextrakte werden zu einem anscheinend höheren Prozentsatz (25 von 40 = 62%) durch Albuminzugabe beeinflußt als die inaktiven oder lysierenden Extrakte (hämolysierende: 4 von 10 = 40%, inaktive: 5 von 14 = 35%). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

5. Im Eiweißgehalt und in der Zusammensetzung aus Geweben unterschiedlicher Organe besteht kein Unterschied zwischen den 34 durch Albuminzusatz veränderlichen und 30 unveränderlichen Gewebsextrakten.

6. Vergleich der Veränderungen Erwarteter und Unerwarteter Agglutinationen durch Albuminzusatz

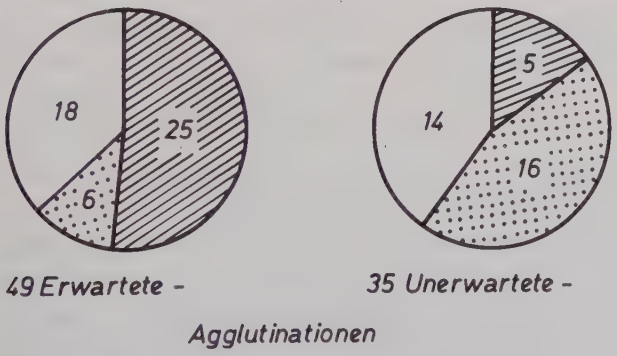
Von 43 Erwarteten Agglutinationen werden durch Albuminzusatz
verstärkt . . . . . 25 Agglutinationen
bleiben gleich stark . . . . . 18 Agglutinationen.

Von 19 Unerwarteten Agglutinationen werden durch Albuminzusatz
verstärkt . . . . . 5 Agglutinationen
bleiben gleich stark . . . . . 14 Agglutinationen.

Dazu treten nach Albuminzusatz neu auf
6 Erwartete Agglutinationen
und 16 Unerwartete Agglutinationen

Abb. 18

Anzahl der Erwarteten und Unerwarteten Agglutinationen, die durch Albuminzusatz verstärkt wurden, gleich stark blieben oder neu aufgetreten sind.




schraffiert: Agglutinationen, die verstärkt wurden

punktiert: Agglutinationen, die neu aufgetreten sind

weiß: Agglutinationen, die gleich stark geblieben sind

Aus der Abbildung 18 ist zu ersehen:
Erwartete wie Unerwartete Agglutinationen werden durch Albumin= zusatz zu fast gleichen Teilen beeinflußt.
Es werden verstärkt oder treten neu auf:
63% der Erwarteten Agglutinationen und
60% der Unerwarteten Agglutinationen.

Der Prozentsatz der neu auftretenden Agglutinationen ist bei den Unerwarteten größer (46%) als bei den Erwarteten Agglutinationen (12%). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($2\alpha = 0{,}01$).
Der Prozentsatz der verstärkten Agglutinationen ist bei den Erwarteten größer (51%) als bei den Unerwarteten (14%). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($2\alpha = 0{,}01$).

B. Hämolyse

Die hämolysierenden Gewebsextrakte waren durch Zugabe von Albumin in unterschiedlicher Weise beeinflußbar.
Von 10 hämolysierenden Gewebsextrakten zeigten nach Albuminzusatz:

| | |
|---|---|
| nach wie vor Hämolyse . . . . . | 6 Extrakte |
| statt Hämolyse Agglutination . . . . . | 1 Extrakt |
| gar keine Reaktion mehr . . . . . | 3 Extrakte |

Der agglutinierende Gewebsextrakt hatte die Blutgruppe O und agglutinierte A,B und O-Erythrocyten.

## DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit konnten wir das Vorkommen von Hämolysinen in menschlichen Magengeweben bestätigen sowie Hämagglutinationsfähigkeit von Extrakten aus menschlichen Magen-, Darm-, Lungen-, Gallenblasen- und Penisgeweben nachweisen.

Agglutinationsfähigkeit fanden wir bei 62% aller untersuchten Gewebsextrakte. Jedoch ist anzunehmen, daß tatsächlich ein höherer Prozentsatz der Gewebe Agglutinationsfähigkeit besitzt. Die Agglutinine erwiesen sich in unseren Versuchen - übereinstimmend mit den Angaben anderer Autoren - als sehr labil. Agglutinierende Extrakte verloren nach mehrtägiger Aufbewahrung bei +4°C ihre Aktivität, ebenso nach ein- bis zweiwöchigem Einfrieren auf -20°. Wurden ganze Gewebsstücke eingefroren, so konnte nach etwa zwei Wochen noch gleich häufig Agglutinationsfähigkeit beobachtet werden wie bei frisch verarbeiteten Geweben. Zwölf Gewebe jedoch, die fast drei Monate eingefroren wurden, zeigten nur bei 33% Agglutinationsfähigkeit, während Gewebe, die frisch verarbeitet oder nur kurz eingefroren wurden, mit 70% sehr viel häufiger agglutinierten.

Im Gegensatz zu L.GROSS, der berichtet, die Agglutinationen würden erst nach 24 Stunden auftreten, konnten wir in allen Fällen den Beginn innerhalb der ersten drei Stunden beobachten; bei sehr starken Agglutinationen bereits wenige Minuten nach der Inkubation. Nach zwölf Stunden hatten alle Agglutinationen ihre endgültige Stärke erreicht; auch die Hämolyse war in jedem Falle innerhalb der ersten zwölf Stunden erfolgt.

Während Agglutinationsfähigkeit bei Extrakten fast aller untersuchten Organe auftrat, konnten wir Hämolysefähigkeit nur bei Magengeweben feststellen. Diesem Ergebnis vergleichbar berichtet auch H.N.GREEN von besonders hoher Hämolysefähigkeit der Lipoproteide aus Magengeweben im Vergleich zu Geweben anderer Organe. Andere Autoren beschreiben auch in Rectumkarzinomen, Lungenkarzinomen sowie normalen Lungengeweben starke Hämolyseaktivität. Bemerkenswert scheint uns auch, daß - während die meisten Autoren in erster Linie Lysine in den

Gewebsextrakten beobachteten - in unseren Versuchen nur 16% aller Extrakte hämolysierten und der weitaus größere Teil Agglutinationsfähigkeit zeigte.

Die Verstärkung der Agglutinationsfähigkeit durch Albuminzusatz bei einem Großteil der Gewebsextrakte läßt mehrere Erklärungsmöglichkeiten zu.

Einerseits könnten die Erythrocyten durch Enzyme oder andere Bestandteile der Gewebsextrakte so verändert oder geschädigt werden, daß auf Albuminzusatz eine Konglutination eintritt. Andererseits könnte das Albumin als Komplement zur Aktivierung eines inkompletten Antikörpers dienen. Die spontan auftretenden Agglutinationen wären bei beiden durch einen geringen Gehalt der Gewebsextrakte selbst an Konglutinin oder Komplement möglich.

Die Vorstellung aber, daß es sich um eine Konglutination unspezifisch vorgeschädigter Erythrocyten handele, erklärt nicht die unterschiedliche Agglutinationsfähigkeit der Extrakte für A,B- oder O-Erythrocyten und auch nicht die unterschiedliche Verstärkbarkeit dieser Agglutinationen durch Albuminzusatz.

Die Annahme jedoch einer blutgruppenspezifischen "Schädigung" der Erythrocyten läßt eher an inkomplette, komplementbedürftige Antikörper denken.

Schließlich lassen sich spontanes Auftreten von Agglutinationen, "Blutgruppen-Spezifität" sowie Verstärkbarkeit durch Albuminzusatz auch durch die Annahme eines labilen kompletten Antikörpers erklären, der durch Zusatz von Albumin stabilisiert wird.

Entsprechend berichten H.N.GREEN und N.H.SALAMAN über einen stabilisierenden Effekt von SH-Gruppen enthaltenden Substanzen auf die Gewebshämagglutinine. Durch Zugabe von SH-Gruppen soll der enzymatische Abbau der Agglutinine verzögert werden.

Auch die Absorbierbarkeit der Agglutinine durch Blutgruppensubstanz A oder B weist mehr auf eine Antikörper-ähnliche Wirkung als auf eine unspezifische Schädigung der Erythrocyten hin. Aber bei der Annahme eines einzigen Antikörpers, der unspezifisch gegen gemeinsame Bestandteile der Blutgruppeneigen-

schaften von Erythrocyten und tierischen Blutgruppensubstanzen gerichtet wäre, sind die zahlreichen Unterschiede der Reaktionen auch nicht verständlich.

Um die unterschiedliche Absorbierbarkeit der Agglutinine durch A- und B-Blutgruppensubstanz hinreichend erklären zu können, müßte man mindestens fünf verschiedene "Antikörper" annehmen:

1. ein spezifisch absorbierbares Anti-A
2. ein spezifisch absorbierbares Anti-B
3. ein unspezifisch durch A- und B-Substanz absorbierbares "Anti-A"
4. ein unspezifisch durch A- und B-Substanz absorbierbares "Anti-B"
5. ein Anti-O, das sich immer wie das Anti-A desselben Extraktes verhält und möglicherweise mit diesem identisch ist.

Unter der Voraussetzung, daß ein Gewebsextrakt mehrere Agglutinine zugleich enthalten kann, lassen sich nach dieser Einteilung fast allen Reaktionsweisen die entsprechenden Agglutinine zuordnen.

Bei den spezifisch absorbierbaren Anti-A- und Anti-B-Agglutininen liegt es nahe, an Isoagglutinine zu denken; zumal beide fast ausschließlich Erwartete Agglutinationen verursachen. Die Möglichkeit, daß es sich um Isoagglutinine handelt, die mit Blutresten im Gewebe verblieben wären, wie R.WEIL über die Hämolysine berichtet, halten wir für unwahrscheinlich. Denn bei unseren Versuchen wurden die Gewebe in grob zerkleinertem Zustand mehrfach gewaschen und so weitgehend von Blutresten befreit; weiter wurde durch die Herstellung des Extraktes sowie den Ansatz des Reaktionsgemisches eine Verdünnung von 1:10 erzielt, sodaß der normale Grenztiter der Serumagglutinine in den meisten Fällen sicher unterschritten wurde. Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß es sich dennoch um Isoagglutinine handelt, die das Gewebe selber enthält.

Herkunft und Funktion der unspezifisch absorbierbaren Agglutinine, die häufig auch Erythrocyten der eigenen Blutgruppe agglutinieren, sind unverständlich. Eine erworbene hämolytische Anämie ist bei keinem der untersuchten Patienten bekannt. Nähere Erkenntnisse über die Natur der Gewebshämagglutinine wären durch weitere speziellere Untersuchungen zu gewinnen.

## ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten menschliche Gewebsextrakte auf das Vorkommen von Agglutininen und Lysinen gegen Erythrocyten der Blutgruppe A, B und O. Die Extrakte stammten von Tumor- und Normalgeweben des Magen-Darm-Kanals sowie von Gallenblase, Lunge, Niere und Penis.

1. Bei 62% aller untersuchten Gewebe trat Agglutination, bei 15% Hämolyse und bei 23% keine Reaktion auf. Die Colongewebextrakte agglutinierten zu 100%, die Rectumextrakte zu 69% und die Magenextrakte zu 25%. Hämolysefähigkeit zeigten nur Magengewebsextrakte.

2. Durch die Einteilung der Agglutinationen in "Erwartete" und "Unerwartete" konnten wir Blutgruppeneigenschaft von Gewebe und agglutinierten Erythrocyten zueinander in Beziehung setzen. (Definition s. method. Teil)
90% aller agglutinierenden Gewebsextrakte riefen Erwartete, dagegen nur 35% Unerwartete Agglutinationen hervor. Die Erythrocyten der eigenen Blutgruppe wurden in 27% aller Fälle agglutiniert. Hämolyse betraf immer A,B und O-Erythrocyten zugleich.

3. Die Stärken der Agglutinationen teilten wir in die Grade 1 bis 10 ein. Die meisten Agglutinationen lagen in der schwächeren Hälfte der Gradskala. Erwartete Agglutinationen erreichten im Mittel höhere Stärkegrade als Unerwartete (nicht signifikant).

4. Durch Zugabe von Blutgruppensubstanz A oder B konnten die gegen B-Erythrocyten gerichteten Agglutinine in einem höheren Prozentsatz (77%) spezifisch absorbiert werden als die gegen A-Erythrocyten gerichteten Agglutinine (22%). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($2\alpha = 0{,}01$). Die gegen O-Erythrocyten gerichteten Agglutinine wurden in den meisten Fällen sowohl durch A- als auch durch B-Substanz inaktiviert. Die Hämolysine wurden in keinem Fall durch Zugabe von Blutgruppensubstanz A oder B beeinflußt.

5. Die Agglutinationsfähigkeit aller Gewebsextrakte wurde durch Erhitzen auf 56°C für 30 Min entweder inaktiviert oder geschwächt. Hämolysefähigkeit wurde durch Erhitzen entweder zerstört, nicht beeinflußt oder in Agglutination verwandelt. Zusatz von Komplement (Rinderalbumin) konnte die durch Erwärmen verschwundene Agglutination oder Hämolyse in keinem Falle wiederherstellen.

6. Durch Zusatz von Albumin wurde bei 62% aller agglutinierenden Gewebsextrakte die Agglutinationsfähigkeit verstärkt oder auf weitere Erythrocytenarten ausgedehnt. Bei 35% der nicht agglutinierenden Gewebsextrakte traten nach Albuminzusatz neue Agglutinationen auf. Erwartete Agglutinationen waren in einem höheren Prozentsatz durch Albuminzusatz verstärkbar als Unerwartete; bei Unerwarteten Agglutinationen traten in einem höheren Prozentsatz neue Agglutinationen auf als bei Erwarteten. Beide Ergebnisse sind statistisch signifikant ($2\alpha = 0{,}01$).

7. Zwischen dem Eiweißgehalt der Extrakte und dem Auftreten sowie der Stärke von Agglutinationen oder Hämolyse ist kein Zusammenhang zu sehen.

8. In der Diskussion erörterten wir die Möglichkeit, daß die Agglutinationsfähigkeit der Gewebsextrakte durch mehrere unterschiedliche Agglutinine verschiedener Blutgruppen-Spezifität zugleich bedingt sein könne.

Der Vergleich von Hämagglutinations- und Hämolysefähigkeit in Tumor und Normalgeweben wurde in der Paralleldissertation von Karl Ludwig Vollbrecht abgehandelt.

LITERATURANGABE

1. ADELSBERGER, L.; ZIMMERMANN, H.M.
Acta Union Intern. contra Cancrum 15 : 480 (1959)
2. ADELSBERGER, L ; ZIMMERMANN, H.M.
Transactions New York Academy Sciences 23 : 148 (1960)
3. ADELSBERGER, L. ; BECKER, N.H.
Laboratory Investigation 14 : 40 1965)
4. BALDWIN, R.W.
British Journal of Cancer 9 : 646 (1955)
5. BERGENHEM, B.; FAHRAEUS, R.
Zeitschrift ges. experimentelle Medizin 97 : 555 (1936)
6. BRÜCKMANN, G.; WERTHEIMER, E.
British Journal exper. Pathologie 26 : 217 (1945)
7. COWAN, W.K.
British Journal of Cancer 16 : 535 (1962)
8. DAVIDSON, J. et al.
Arch. Path. (Chicago) 81 : 381 (1966)
9. FRIEDELL, G.H.; SHERMANN, J.D. et al.
Archives of Pathology 70 : 363 (1960)
10. GODDARD, E.D.; ALEXANDER, A.E.
Biochemical Journal 47 : 331 (1950)
11. GREEN, H.N.
British Medical Journal 2 : 1376 (1954)
12. GREEN, H.N.; WAKEFIELD, J.; LITTLEWOOD, J.
British Medical Journal 2 : 779 ( 957)
13. GREEN, H.N.
Annals New York Academic Science 68 : 268 1957)
14. GREEN, H.N.; WILSON, R.
Nature (London) 182 : 1054 (1958)
15. GREEN, H.N.
International Arch. of Allergy 13 : 213 ( 59
16. GREEN, H.N.
Ciba Foundation, Carcinogenesis : 131 (1959)
17. GREEN, H.N.
Acta Union Intern. Cancer 17 : 21 (1961)
18. GREENFIELD, R.E. et al.
Journal Nat. Cancer Institute 21 : 1099 (1958)

19. GROSS, L.
Proceed. Society Exp. Biology and Medicine 65 : 292 (1947)
20. GROSS, L.
Proceed. Soc. Experim. Biology and Medicine 67 : 341 (1948)
21. GROSS, L.
Journal Immunology 59 : 173 (1948)
22. GROSS, L.
Proceed. Soc. Exp. Biology and Med. 70 : 656 (1949)
23. GRUNKE, W.
Lehrbuch der Hämatologie, Jena (1966)
24. HALLAUER, C.; KRONAUER, G.
Archiv gesamte Virusforschung 11 : 754 (1962)
25. HYMAN, G.A.
Blood 9 : 911 (1954)
26. HYMAN, G.A.; HARVEY, J.E.
American Journal Medicine 19 : 35 (1955)
27. KLEIN, A.
Wiener klinische Wochenschrift 52 : 1309 (1901)
28. KORSCHUN, S.; MORGENROTH, J.
Berliner klin. Wochenzeitschrift 39 : 870 (1902)
29. KULLMANN
Zeitschrift für klin. Medizin 53 : 293 (1904)
30. LASER, H.; FRIEDMANN, E.
Nature (London) 156 : 507 (1945)
31. LASER, H.
Nature (London) 157 : 301 (1946)
32. LASER, H.
Nature (London) 161 : 566 (1948)
33. LASER, H.
Journal of Physiology 110 : 338 (1949)
34. LEROY, E.P.; SPURRIERR, W.
Blood 10 : 912 (1955)
35. Mc. ELROY, O. et al.
Science 115 : 39 (1952)
36. MAEGRAITH, B.G. et al.
British Journal Experim. Pathology 24 : 58 (1943)
37. MAEGRAITH, B.G. et al.
Lancet 1 : 573 (1943)

38. METCHNIKOFF, E.
Annales de l'Institute Pasteur 0 : 737 (1889)
39. MICHELI, F.; DONATI, M.
Riforma med. 19 : 1037 (1903)
40. MORTON, J.D.; TOPP, A.R.
Biochemical Journal 47 : 32? (1950)
41. PANZACCHI, U.G.
Riforma med. 18 : 592 (1902)
42. PIROFSKY, B.
Journal Lab. and Clin. Medicine 48 : 745 (1956)
43. PIROFSKY, B.
Blood 12 : 820 (1957)
44. PONDER, E.
British Journal Experim. Pathology 2 : 3? (1921)
45. PONDER, E.
Journal General Physiology 2? : 483 (1944)
46. PONDER, E.
Journal General Physiology 34 : 551 (195?)
47. PONDER, E.; NESMITH, J.
Cancer Research 12 : 104 (1952)
48. PONDER, E.; PONDER, R.V.
Nature (London) 184 : 819 (1959)
49. PONDER, E.; PONDER, R.V.
Nature (London) 189 : 643 (1961)
50. PONDER, E. et al.
Nature (London) 204 : 995 (1964)
51. PRICE, V.E.; GREENFIELD, R.E.
Advances in Cancer Research 5 : 199 (1958)
52. PROKOP, O.; UHLENBRUCK, G.
Lehrbuch der menschl.Blut- und Serumgruppen. Leipzig 1963
53. REYNOLDS, M.D.; FRIEDELL, G.H.
Proceed. Soc. Experim. Biol. and Medicine 104 : 748 (1963)
54. SALAMAN, M.H.
British Journal of Cancer 2 : 195 (1948)
55. SCHATTEN, E.W.; MANTEL, N.
Cancer Research 18 : 274 (1958)
56. SCHEIFFARTH, F.
Immunhämatologie, Fortschritte der Immunitätsforschung 7.
Darmstadt 1961

57. SCHMIDT, H.
Fortschritte der Serologie. Steinkopf Darmstadt 1955
58. SCHUBOTHE, H.
Serologie und klinische Bedeutung der Autohämantikörper
Bibliotheca Hämatologica, Basel 8 : (1958)
59. SHEETS, R.F. et al.
Journal of Clinical Investigation 33 : 179 (1954)
60. SHERMANN, J.D. et al.
Blood 15 : 130 (1960)
61. SINGER, K.
American Journal Medical Science 199 : 466 (1940)
62. SOHIER, W.D. et al.
Cancer Research 17 : 767 (1957)
63. TARASSEVITCH, L.
Annales de l'Institute Pasteur 127 : (1902)
64. TYLER, D.B.
Proceed. Soc. Experim. Biology and Medicine 72 : 491 (1949)
65. TYLER, D.B.
American Journal of Physiology 164 : 467 (1951)
66. ULTMANN, J.E.
Cancer Research 18 : 959 (1958)
67. WEIL, R.
Journal Medical Research 16 : 286 (1907)
68. WEIL, R.
Journal Medical Research 19 : 281 (1908)
69. WIENER, A.S. et al.
Journal Immunology 71 : 58 (1953)

# Lebenslauf

Am 3. Februar 1944 wurde ich, Sigrid Vollbrecht, geb. Pagel, als Tochter des Oberstudienrates Dr. Karl August Pagel und seiner Ehefrau Liselotte Pagel, geb. Kohlhepp, in Buxtehude geboren. Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Buxtehude Altkloster und anschließend den neusprachlichen Zweig des Halepaghen-Gymnasiums in Buxtehude. Ostern 1963 bestand ich dort das Abiturientenexamen und begann im Sommersemester 1963 mit dem Medizinstudium an der Philipps-Universitäts in Marburg. Nach dem zweiten Semester legte ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach dem fünften Semester die ärztliche Vorprüfung ab. 1969 beendete ich nach 12 Semestern das Studium mit dem Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:
Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Buchholz, Dimroth, Dölle, Drawert, Exner, Friedrichs, Ganz, Gedigk, Graul, Hamm, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Jacob, Karlson, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Martini, Marx, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Petry, Pots, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Straub, Streicher, Vogt, Walcher, Würtele, Zilliken.